

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Citalopram +pharma 20 mg Filmtabletten

Citalopram +pharma 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Citalopram +pharma 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Citalopramhydrobromid, entsprechend 20 mg Citalopram.

Citalopram +pharma 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Citalopramhydrobromid, entsprechend 40 mg Citalopram.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Citalopram +pharma 20 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und einem Durchmesser von 8 mm.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Citalopram +pharma 40 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und einem Durchmesser von 10 mm.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung einer Major Depression
- Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind einmal täglich unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Die antidepressive Wirkung setzt in der Regel nach 2 bis 4 Wochen ein. Die Behandlung mit Antidepressiva ist symptomatisch und muss daher über einen angemessenen Zeitraum – in der Regel bis zu 6 Monate nach der Genesung – fortgesetzt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

Die maximale Wirksamkeit von Citalopram in der Behandlung der Panikstörung ist nach ca. 3 Monaten erreicht. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann eine Fortsetzung der Behandlung über mehrere Monate hinweg erforderlich sein. Es liegen keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit vor, die 6 Monate überschreiten.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke des Arzneimittels nicht erreicht werden können, stehen noch andere Stärken zur Verfügung.

Erwachsene

Behandlung der Depression

Citalopram ist in einer Einzeldosis von 20 mg pro Tag zu verabreichen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Behandlung der Panikstörung

Zur Vermeidung paradoxer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) wird eine Anfangsdosis von 10 mg täglich empfohlen, bevor man sie auf 20 mg täglich erhöht.

Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf maximal 40 mg pro Tag erhöht werden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist die Dosis auf 10 bis 20 mg pro Tag zu verringern, wobei die Anfangsdosis 10 mg täglich beträgt. Die empfohlene Maximaldosis für Ältere beträgt 20 mg/Tag.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Citalopram soll nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Behandlung von Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor, hier ist daher besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird für die ersten zwei Behandlungswochen eine Anfangsdosis von 10 mg täglich empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht und besonders sorgfältige Dosistitration angebracht. Diese Patienten sind klinisch zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit verminderter CYP2C19-Metabolisierung

Bei Patienten mit einer bekanntermaßen verminderten Metabolisierung in Bezug auf CYP2C19 wird während der ersten beiden Wochen der Behandlung eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beendigung der Behandlung

Ein plötzliches Absetzen ist zu vermeiden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Citalopram soll die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1–2 Wochen verringert werden, um das Risiko für Entzugserscheinungen zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn nicht tolerierbare Symptome beim Verringern der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung auftreten, muss eine Behandlung mit der vorhergehenden Dosis erwogen werden. Anschließend kann der Arzt die Dosis in sehr langsamer Abstufung weiter reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidase-Hemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom.

Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden.

Eine Behandlung mit Citalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden.

Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Citalopram begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Citalopram ist in Kombination mit Linezolid kontraindiziert, es sei denn, es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5).

Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder vererbtem langen QT-Intervall-Syndrom kontraindiziert.

Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Citalopram ist in Kombination mit Pimozid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweise für die Behandlung von **älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion** siehe Abschnitt 4.2.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Antidepressiva sollen nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Suizidales Verhalten (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden, als bei jenen, die in der Vergleichsgruppe mit Placebo behandelt wurden.

Wenn eine Behandlung mit Antidepressiva aus klinischen Gründen unumgänglich ist, muss eine sorgfältige Überwachung, bezüglich des Auftretens suizidalen Verhaltens, gewährleistet sein.

Langzeitdaten bei Kindern und Jugendlichen, bezüglich Wachstum, Reifung sowie Entwicklung der kognitiven und verhaltensbezogenen Funktionen liegen derzeit nicht vor.

Paradoxe Angstsymptome

Bei einigen Patienten mit Panikstörungen treten zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva verstärkt Angstsymptome auf. Diese paradoxe Reaktion lässt normalerweise im Laufe von zwei Wochen bei fortgesetzter Behandlung nach. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines paradoxen anxiogenen Effekts zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyponatriämie

Über Hyponatriämie, wahrscheinlich aufgrund des Syndroms inadäquater ADH-Sekretion (SIADH), wurde als seltene Nebenwirkung bei der Verwendung von SSRIs berichtet. Diese ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Ältere Patienten (und hier vor allem Frauen) scheinen ein höheres Risiko zu haben.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sind Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig zu überwachen. Es ist eine generelle

klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung ansteigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Citalopram verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sind daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuche erhöht. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem jener Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, ist im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchzuführen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit aufmerksam zu machen, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Bei der Anwendung von SSRIs/SNRIs wurde über das Auftreten von Akathisie, die durch eine subjektiv unangenehme und belastende Ruhelosigkeit gekennzeichnet ist und oft mit einem Bewegungsdrang mit dem Unvermögen ruhig zu sitzen oder zu stehen einher geht, berichtet. Diese Symptome können sich am ehesten während der ersten Behandlungswochen entwickeln. Eine Dosiserhöhung ist bei solchen Patienten zu vermeiden.

Manie

Citalopram muss bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei manisch-depressiven Patienten kann ein Wechsel zur manischen Phase eintreten. Kommt der Patient in eine manische Phase, muss Citalopram abgesetzt werden.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko bei Gabe von Antidepressiva. Citalopram muss bei jedem Patienten mit Krampfanfällen sofort abgesetzt werden. Citalopram ist bei Patienten mit instabiler Epilepsie zu vermeiden und Patienten mit kontrollierter Epilepsie sind sorgfältig zu überwachen. Citalopram ist abzusetzen, wenn es zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz kommt.

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerkontrolle beeinflussen. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss eventuell angepasst werden.

Serotonin-Syndrom

In seltenen Fällen wurde über ein Serotonin-Syndrom bei Patienten, die SSRIs anwenden, berichtet. Tritt eine Kombination von Symptomen wie z.B. Unruhe, Zittern, Myoklonien und Hyperthermie auf, so kann dies ein Hinweis auf die Entwicklung dieses Zustandes sein. Die Behandlung mit Citalopram ist sofort abzusetzen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Serotonerge Arzneimittel

Citalopram ist nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln mit serotonergen Wirkungen wie Triptane (einschließlich Sumatriptan und Oxitriptan), Opioide (einschließlich Tramadol) und Tryptophan anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Hämorrhagie

Es liegen Berichte über eine Verlängerung der Blutungszeit und/oder Abnormitäten wie Ekchymosen, gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen unter der Anwendung von SSRIs vor (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs einnehmen, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen, oder anderen Wirkstoffen, die das Blutungsrisiko erhöhen können, wie auch bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Blutungsstörungen (siehe Abschnitt 4.5).

SSRIs/SRNIs können das Risiko für eine postpartale Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Elektro-Krampf-Therapie

Zur gleichzeitigen Behandlung mit Citalopram bei Elektro-Krampf-Therapie liegen nur wenige klinische Erfahrungen vor, daher ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Psychose

Die Behandlung von psychotischen Patienten mit depressiven Episoden kann die psychotischen Symptome verstärken.

Verlängerung des QT-Intervalls

Es hat sich gezeigt, dass Citalopram eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt. Es wurde über Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie inklusive Torsade de pointes während der Post-Marketing-Periode berichtet, vor allem bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.1).

Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit signifikanter Bradykardie oder bei Patienten mit rezentem akuten Myokardinfarkt oder unbehandeltem Herzfehler.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für schwere Arrhythmien und sind vor Behandlungsbeginn mit Citalopram zu korrigieren.

Wenn Patienten mit stabiler Herzerkrankung behandelt werden, so ist vor Behandlungsbeginn eine EKG-Untersuchung durchzuführen.

Wenn während der Behandlung mit Citalopram kardiale Arrhythmien auftreten, ist die Behandlung zu beenden und ein EKG durchzuführen.

Engwinkelglaukom

SSRIs, einschließlich Citalopram, können die Pupillengröße beeinflussen und dadurch eine Mydriasis verursachen. Diese mydriatische Wirkung kann den Augenwinkel verengen und so vor allem bei prädisponierten Patienten den Augeninnendruck erhöhen und ein Engwinkelglaukom verursachen. Daher ist Citalopram bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

Hypericum perforatum (Johanniskraut)

Nebenwirkungen treten möglicherweise unter der gleichzeitigen Anwendung von Citalopram und *Hypericum-perforatum*-enthaltenden Phytotherapeutika häufiger auf. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Johanniskraut-haltigen Präparaten zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem SSRI

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). In einer klinischen Studie zur Rückfallprävention traten unerwünschte Ereignisse nach Beendigung

einer Behandlung bei 40 % der mit Placebo weiterbehandelten Patienten gegenüber 20 % bei Patienten, die Citalopram weiterhin einnahmen, auf.

Das Risiko für Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren, einschließlich der Dauer der Behandlung, der Dosis und der Geschwindigkeit der Dosisreduktion, abhängen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen, Diarrhoe, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Verwirrtheit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen.

Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber sehr selten wurde über solche Symptome auch bei Patienten berichtet, die unabsichtlich eine Dosis ausgelassen haben.

Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2–3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Citalopram die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten entsprechend den Bedürfnissen des Patienten schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRIs/SNRIs bestehen blieben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen

Auf der pharmakodynamischen Ebene wurde über Fälle eines Serotonin-Syndroms (einer möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankung) berichtet, wenn Citalopram in Kombination mit Arzneimitteln, die Moclobemid, Buspiron bzw. Buprenorphin oder andere Opioide enthalten, angewendet wird.

Kontraindizierte Kombinationen

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und MAO-Hemmern kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich eines Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde über schwere und manchmal tödliche Reaktionen bei Patienten, die einen SSRI in Kombination mit MAO-Hemmern einschließlich dem selektiven irreversiblen MAO-Hemmer **Selegilin** und den reversiblen MAO-Hemmern **Moclobemid** und **Linezolid** erhielten, und bei Patienten, die kürzlich eine SSRI-Therapie beendet und eine Therapie mit einem MAO-Hemmer begonnen haben, berichtet.

Es wurden einige Fälle mit Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptomen bekannt. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer gehören: Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, vegetative Instabilität mit schnellen Schwankungen der Vitalfunktionen, Änderungen im mentalen Status, Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit bis hin zu Delir und Koma (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur gleichzeitigen Anwendung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, durchgeführt.

Eine verstärkte Wirkung dieser Arzneimittel auf Citalopram kann nicht ausgeschlossen werden. Daher

ist die gleichzeitige Anwendung von Seropram mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und III Antiarrhythmika, Antipsychotika (zum Beispiel Fentiazin Derivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, spezielle antimikrobielle Substanzen (Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Antimalariabehandlung vor allem Halofantrin), spezielle Antihistamine (Astemizol, Mizolastin) etc. kontraindiziert.

Pimozid

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 2 mg Pimozid verursachte bei Patienten, die mit racemischem Citalopram in einer Dosis von 40 mg/Tag über einen Zeitraum von 11 Tagen behandelt wurden, einen Anstieg der AUC und der C_{max} von Pimozid, jedoch nicht durchgängig durch die gesamte Studie. Die gleichzeitige Gabe von Pimozid und Citalopram führte zu einer durchschnittlichen Verlängerung des QT_c-Intervalls um ungefähr 10 msec. Aufgrund der bereits bei einer geringen Pimozid-Dosis beobachteten Wechselwirkung ist die gleichzeitige Gabe von Citalopram und Pimozid kontraindiziert.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Arzneimittel, die eine Hypokaliämie/Hypomagnesiämie induzieren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie führen können, ist Vorsicht geboten, da diese das Risiko für maligne Arrhythmien erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4).

Selegilin (selektiver MAO-B-Hemmer)

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Interaktionsstudie mit gleichzeitiger Gabe von Citalopram (20 mg täglich) und Selegilin (10 mg täglich) (ein selektiver MAO-B-Hemmer) zeigte keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und Selegilin in Dosierungen über 10 mg täglich ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von Citalopram mit serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Tryptophan, Oxitriptan, Sumatriptan und anderen Triptanen) kann zu einer Verstärkung der 5-HT assoziierten Wirkungen führen.

Bis zum Vorliegen weiterer Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Citalopram und 5-HT Agonisten daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithium und Tryptophan

In klinischen Studien, in denen Citalopram gleichzeitig mit Lithium gegeben wurde, wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen gefunden. Dennoch gab es Berichte über verstärkte serotonerge Wirkung, wenn SSRIs mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Daher hat die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit diesen Arzneimitteln mit Vorsicht zu erfolgen. Eine routinemäßige Überwachung des Lithium-Spiegels ist wie gewohnt fortzusetzen.

Hypericum perforatum

Es kann zu dynamischen Wechselwirkungen zwischen SSRIs und Johanniskrautpräparaten (*Hypericum perforatum*) kommen, die zu einem Ansteigen der Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Pharmakokinetische Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen

Vorsicht ist angebracht bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen – wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und Ticlopidin – oder mit anderen Arzneimitteln (z.B. atypische Antipsychotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva), die das Risiko für eine Blutung erhöhen können, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Elektro-Krampf-Therapie (EKT)

In bisherigen klinischen Studien konnte weder ein Risiko noch ein Nutzen einer Kombination von Elektro-Krampf-Therapie (EKT) und Citalopram nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Es konnten keine pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Alkohol gezeigt werden. Die Kombination von Citalopram und Alkohol ist jedoch nicht ratsam.

Arzneimittel, die eine Senkung der Krampfschwelle bewirken

SSRIs können die Krampfschwelle senken. Vorsicht ist geboten, wenn sie gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, die eine Senkung der Krampfschwelle hervorrufen können, wie z.B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRIs), Neuroleptika (Phenothiazin, Thioxanthen, Butyrophenon) sowie Mefloquin, Bupropion und Tramadol (siehe Abschnitt 4.4).

Neuroleptika

Erfahrungen in der Anwendung von Citalopram zeigten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Neuroleptika. Es kann jedoch – wie bei anderen SSRIs – die Möglichkeit einer pharmakodynamischen Interaktion nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakokinetische Interaktionen

Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram erfolgt über das Cytochrom P450 System mit den Isoenzyme CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) und CYP2D6 (ca. 31 %). Da Citalopram durch mehr als ein CYP-Isoenzym metabolisiert wird, ist die Hemmung seiner Biotransformation weniger wahrscheinlich, da die Inhibition eines Enzyms durch ein anderes kompensiert werden kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens pharmakokinetischer Arzneimittelwechselwirkungen ist daher bei gleichzeitiger Verabreichung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln gering.

Nahrung

Über eine Beeinflussung der Resorption und anderer pharmakokinetischer Eigenschaften von Citalopram durch Nahrung wurde bisher nicht berichtet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Citalopram

Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol (potenter CYP3A4-Inhibitor) verändert die Pharmakokinetik von Citalopram nicht. Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie zur Wechselwirkung von Lithium und Citalopram zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen (siehe auch oben).

Cimetidin

Cimetidin (ein potenter CYP2D6, 3A4 und 1A2 Inhibitor) bewirkt ein mäßiges Ansteigen der mittleren Steady-State-Spiegel von Citalopram. Bei gleichzeitiger Gabe von Citalopram und Cimetidin ist daher Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram (dem aktiven Enantiomer von Citalopram) und 30 mg Omeprazol (einem CYP2C19-Inhibitor) einmal täglich führte zu einem mäßigen Anstieg der Escitalopram-Plasmakonzentration (um etwa 50 %). Daher ist bei einer gleichzeitigen Verwendung mit CYP2C19-Hemmern (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin) oder Cimetidin Vorsicht geboten. Basierend auf der Überwachung von Nebenwirkungen während der gleichzeitigen Behandlung kann eine Reduzierung der Dosis von Citalopram erforderlich sein.

Einfluss von Citalopram auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Metoprolol

Escitalopram (das aktive Enantiomer von Citalopram) hemmt das Enzym CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Citalopram gemeinsam mit Arzneimitteln verabreicht wird, die hauptsächlich über das Enzym CYP2D6 metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben, z.B. Flecainid, Propafenon und Metoprolol (bei der Therapie der Herzinsuffizienz) sowie verschiedene ZNS-wirksame Arzneimittel, die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin und Nortriptylin oder Neuroleptika wie Risperidon, Thioridazin und Haloperidol. Es können Dosisanpassungen erforderlich werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Metoprolol führte zu einer Verdopplung der Metoprolol-Plasmaspiegel, aber nicht zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Wirkung von Metoprolol auf Blutdruck und Herzrhythmus.

Levomepromazin, Digoxin, Carbamazepin

Citalopram und Demethylcitalopram sind vernachlässigbare Inhibitoren von CYP2C9, CYP2E1 und CYP3A4, und nur schwache Inhibitoren von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 im Vergleich zu anderen SSRIs, die als signifikante Inhibitoren bekannt sind.

Es wurden daher keine oder nur sehr geringe Veränderungen ohne klinische Relevanz beobachtet, wenn Citalopram gemeinsam mit Substraten von CYP1A2 (Clozapin und Theophyllin), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Imipramin und Mephenytoin), CYP2D6 (Sparteïn, Imipramin, Amitriptylin, Risperidon) und CYP3A4 (Warfarin, Carbamazepin und seinem Metaboliten Carbamazepin-Epoxid und Triazolam) verabreicht wurde.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Levomepromazin oder Digoxin nachgewiesen (dies deutet darauf hin, dass Citalopram P-Glykoprotein weder induziert noch hemmt).

Imipramin und Desipramin

In einer pharmakokinetischen Studie konnte keine gegenseitige Beeinflussung von Citalopram und Imipramin gezeigt werden, obwohl die Plasmakonzentration von Desipramin, des Hauptmetaboliten von Imipramin, erhöht war. Bei Kombination von Arzneimitteln, die Desipramin enthalten, mit Citalopram wurde ein Anstieg der Desipramin-Konzentration im Plasma beobachtet. Eine Dosisreduktion von Desipramin kann notwendig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ein großer Anteil der veröffentlichten Daten von schwangeren Frauen (mehr als 2 500 Beobachtungen) zeigen keine malformative fetoneonatale Toxizität. Dennoch ist von der Anwendung von Citalopram während der Schwangerschaft abzusehen, es sei denn, es ist nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risikos unumgänglich.

Neugeborene sind sorgfältig zu überwachen, wenn Citalopram bis ins späte Stadium der Schwangerschaft, vor allem im dritten Trimester, angewendet wurde. Ein abruptes Absetzen während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Folgende Symptome können beim Neugeborenen nach Einsatz von SSRI/SNRI bei der Mutter in einem späten Stadium der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Füttern, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Nervosität, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen. Diese Symptome können entweder auf eine serotonerge Wirkung zurückzuführen sein oder Absetzsymptome sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder bald (< 24 Stunden) nach der Entbindung.

Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1 000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten

1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen pro 1 000 Schwangerschaften auf.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-Fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Citalopram geht in die Muttermilch über. Schätzungsweise nimmt der Säugling etwa 5 % der gewichtsabhängigen mütterlichen Tagesdosis (in mg/kg) durch das Stillen auf. Es wurden keine oder nur geringfügige Nebenwirkungen beim Säugling beobachtet. Allerdings ist die vorhandene Information für die Bewertung des Risikos für den Säugling nicht ausreichend. Daher ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Basierend auf Daten aus Studien zur Reproduktionstoxizität (Segment I, II und III) gibt es keinen Grund zu besonderer Sorge für den Einsatz von Citalopram bei Frauen im gebärfähigen Alter. Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Citalopram die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass dieser Effekt reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität vom Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Citalopram hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Psychoaktive Arzneimittel können die Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen und auf Notfälle zu reagieren, beeinflussen. Patienten sind über diese Effekte zu informieren und zu warnen, dass ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten am häufigsten während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung auf und lassen üblicherweise in der Folge nach.

Für die folgenden Nebenwirkungen wurde eine Dosis-Abhängigkeit festgestellt: vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Diarrhö, Übelkeit, Müdigkeit und QT-Verlängerung.

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der mit SSRIs und/oder Citalopram assoziierten Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten entweder in doppelblind, placebokontrollierten Studien oder im Post-Marketing-Zeitraum beobachtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($\leq 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	selten	inadäquate ADH-Sekretion
	nicht bekannt	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Appetitverlust, Gewichtsverlust
	gelegentlich	gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
	selten	Hyponatriämie
	nicht bekannt	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Agitiertheit, verringerte Libido, Ängstlichkeit, Nervosität, Verwirrtheit, abnormale Träume, Orgasmusstörungen bei Frauen, Konzentrationsstörungen
	gelegentlich	Aggression, Depersonalisation, Halluzinationen, Manie
	nicht bekannt	Panikattacken, nächtliches Zähneknirschen, Ruhelosigkeit, Suizidgedanken und suizidales Verhalten ¹
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Somnolenz, Insomnie, Tremor, Benommenheit, Nervosität, Unruhe, Kopfschmerzen
	häufig	Parästhesien, Schwindel, Störungen der Aufmerksamkeit, Geschmacksstörungen, Amnesie
	gelegentlich	Synkope, extrapyramidale Störungen, Krampfanfall
	selten	Serotonin-Syndrom, Akathisie
	sehr selten	Grand-mal-Krampfanfall, Dyskinesien
	nicht bekannt	Bewegungsstörungen
Augenerkrankungen	häufig	Mydriasis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	häufig	Tinnitus
Herzerkrankungen	sehr häufig	Palpitationen
	häufig	Tachykardie
	gelegentlich	Bradykardie
	nicht bekannt	QT-Intervall-Verlängerung sichtbar im EKG, ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	häufig	orthostatische Hypotonie
	selten	Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	häufig	Gähnen, Rhinitis
	gelegentlich	Husten

und Mediastinums	nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	trockener Mund, Übelkeit, Obstipation
	häufig	Diarrhö, Erbrechen, Flatulenz, Dyspepsie, Bauchschmerzen, vermehrter Speichelfluss
	selten	gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen)
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	abnormaler Leberfunktionstest
	sehr selten	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig	vermehrtes Schwitzen
	häufig	Pruritus
	gelegentlich	Urtikaria, Alopezie, Hautausschlag, Purpura, Photosensibilisierung
	selten	Ekchymosen
	sehr selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig	Impotenz, Ejakulationsstörungen, ausbleibende Ejakulation
	gelegentlich	Frauen: Menorrhagie
	sehr selten	Galaktorrhö
	nicht bekannt	Frauen: Metrorrhagie, postpartale Hämorrhagie ² Männer: Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Asthenie
	häufig	Fatigue
	gelegentlich	Ödeme, Unwohlsein
	selten	Fieber

Anzahl Patienten: Citalopram/Placebo = 1 346/545

¹ Über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurde während oder kurz nach Beendigung der Behandlung mit Citalopram berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

² Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

QT-Verlängerungen

Seit Markteinführung wurde über Fälle von QT-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes berichtet, hauptsächlich bei weiblichen Patienten, Patienten mit Hypokaliämie oder mit vorbestehender QT-Verlängerung oder anderen Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 und 5.1).

Knochenbrüche

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die SSRIs oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit SSRI

Das Absetzen von Citalopram führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Schwindel, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Herzklopfen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mittelschwer und vergehen, jedoch können sie bei einigen Patienten auch schwerwiegend und länger andauernd sein. Es wird daher empfohlen bei Beendigung der Behandlung mit Citalopram eine schrittweise langsame Dosisreduktion durchzuführen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Toxizität

Umfassende klinische Daten zur Citalopram-Überdosierung sind begrenzt, und viele Fälle betreffen gleichzeitige Überdosierung anderer Arzneimittel bzw. im Zusammenwirken mit Drogen/Alkohol. Fälle von Citalopram Überdosierung mit tödlichem Ausgang wurden berichtet, die Mehrheit der Todesfälle ging jedoch mit Überdosierungen von Begleitmedikationen einher.

Symptome

Die folgenden Symptome wurden bei einer Überdosierung mit Citalopram beobachtet: Krämpfe, Tachykardie, Somnolenz, QT-Intervall-Verlängerung, Koma, Erbrechen, Zittern, Hypotonie, Herzstillstand, Übelkeit, Serotonin-Syndrom, Unruhe, Bradykardie, Schwindel, Schenkelblock, QRS-Verlängerung, Hypertonie, Mydriasis, Torsade de pointes, Benommenheit, Dystonie, Schwitzen, Zyanose, Hyperventilation sowie atriale und ventrikuläre Arrhythmie.

Behandlung

Ein spezielles Antidot zu Citalopram ist nicht bekannt. Die Therapie muss symptomatisch und supportiv sein. Eventuell können eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und osmotisch wirksamer Abführmittel (zum Beispiel Natriumsulfate) unter Aspirationsschutz in Erwägung gezogen werden. Wenn das Bewusstsein gestört ist, ist der Patient zu intubieren. EKG und Vitalparameter sind zu überwachen.

Bei Patienten mit Überdosierung und kongestiver Herzinsuffizienz/Bradyarrhythmien, bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten mit verändertem Metabolismus, z.B. Leberfunktionsstörungen, ist eine EKG-Überwachung angeraten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Citalopram
ATC-Code: N06A B04

Wirkmechanismus

Citalopram ist ein Antidepressivum mit potenter selektiver Wiederaufnahmehemmung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin).

Während einer Langzeitbehandlung entwickelt sich keine Toleranz hinsichtlich der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung durch Citalopram.

Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit keiner oder minimaler Wirkung auf Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Aufnahme.

Citalopram hat keine oder nur sehr geringe Affinität zu einer Reihe von Rezeptoren wie 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA, D₁ und D₂ Rezeptoren, α_1 -, α_2 -, β -Adrenozeptoren, Histamin H₁-, Muscarin-, Cholinerge-Benzodiazepin- und Opioid-Rezeptoren.

Die Hauptmetaboliten von Citalopram sind alle SSRIs, obwohl ihre Wirksamkeit und Selektivität im Verhältnis unter derjenigen von Citalopram liegt. Die Selektivität der Metaboliten ist dagegen höher als die vieler neuerer SSRIs. Die Metaboliten tragen nicht zur allgemeinen antidepressiven Wirkung bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Unterdrückung von Rapid Eye Movement (REM) Schlaf gilt als Prädiktor für antidepressive Wirkung. Wie trizyklische Antidepressiva, andere SSRIs und MAO-Hemmer unterdrückt Citalopram REM-Schlaf und erhöht den Tiefschlaf.

Obwohl Citalopram nicht an Opioidrezeptoren bindet, potenziert es die antinociceptive Wirkung von häufig verwendeten Opioid-Analgetika.

Beim Menschen beeinträchtigt Citalopram die kognitive (intellektuelle Funktion) und psychomotorische Leistungsfähigkeit nicht und hat keine oder nur minimal sedierende Eigenschaften.

In einer doppelblinden Placebokontrollierten EKG Studie an gesunden Personen betrug die Änderung von dem Anfangswert beim QT_c (Fridericia-Korrektur) 7,5 (90 % CI 5,9–9,1) msec bei 20 mg täglich und 16,7 (90 % CI 15,0–18,4) msec bei 60 mg täglich (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 4.9).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption ist fast vollständig und unabhängig von der Nahrungsaufnahme (Mittlere T_{max}: 3 Stunden). Die orale Bioverfügbarkeit der Tabletten beträgt ca. 80 %.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 12–17 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Citalopram und seinen Metaboliten liegt unter 80 %.

Biotransformation

Citalopram wird zu den aktiven Metaboliten Demethylcitalopram, Didemethylcitalopram, Citalopram-N-Oxid und einem inaktiven desaminierten Propionsäurederivat, metabolisiert. Alle aktiven Metaboliten sind auch SSRIs, aber schwächer als die Wirksubstanz. Unverändertes Citalopram ist der dominierende Bestandteil im Plasma. Die Konzentration von Demethylcitalopram und Didemethylcitalopram beträgt üblicherweise 30–50 % bzw. 5–10 % der Citalopramkonzentration. Die Biotransformation von Citalopram zu Demethylcitalopram wird durch CYP2C19 (ca. 38 %), CYP3A4 (ca. 31 %) und CYP2D6 (ca. 31 %) vermittelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit (T_{1/2}) beträgt ca. 1½ Tage, die systemische Plasmaclearance von

Citalopram (CLIS) beträgt ca. 0,3–0,4 l/min und die orale Plasmaclearance (Cl_{oral}) beträgt ca. 0,4 l/min. Citalopram wird hauptsächlich über die Leber (85 %) und der Rest (15 %) über die Nieren ausgeschieden. 12–23 % der täglichen Dosis wird im Harn als unverändertes Citalopram ausgeschieden. Die hepatische (Rest-)Clearance beträgt ca. 0,3 l/min und die renale Clearance ca. 0,05–0,08 l/min.

Linearität

Die Pharmakokinetik ist linear. Steady-State-Plasmaspiegel werden in 1–2 Wochen erreicht. Durchschnittliche Konzentrationen von 300 nmol/l (165–405 nmol/l) werden bei einer Tagesdosis von 40 mg erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wurden aufgrund einer reduzierten Metabolismus-Rate längere Halbwertszeiten (1,5–3,75 Tage) und erniedrigte Clearance-Werte (0,08–0,3 l/min) festgestellt. Bei selber Dosierung sind die Steady-State-Plasmawerte bei älteren Patienten ca. doppelt so hoch wie bei jungen.

Herabgesetzte Leberfunktion

Citalopram wird bei Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion langsamer ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Citalopram ist ungefähr doppelt so lang und die Steady-State-Konzentrationen von Citalopram sind bei einer gegebenen Dosis ca. zweimal so hoch wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Herabgesetzte Nierenfunktion

Citalopram wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ohne größeren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Citalopram langsamer ausgeschieden. Derzeit gibt es keine Informationen über die Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 ml/min).

Polymorphismus

In-vivo-Untersuchungen an Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2D6 haben keine relevante Änderung der Plasmakonzentrationen von Citalopram gezeigt. Bei Personen mit einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP2C19 wurden doppelt so hohe Plasmakonzentrationen von Citalopram beobachtet. Daher sollte als Vorsichtsmaßnahme eine Anfangsdosis von 10 mg bei bekannten CYP2C19 Langsam-Metabolisierern in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie, Chronische Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität

In Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität von Citalopram wurden keine Hinweise auf ein spezielles Risiko für den Menschen gefunden.

Reproduktionsstudien

Basierend auf Daten aus Studien zur Reproduktionstoxizität (Segment I, II und III) gibt es keinen Grund zu besonderer Sorge für den Einsatz von Citalopram bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Embryotoxizität

Embryotoxizitätsstudien an Ratten mit Dosen von 56 mg/kg/Tag (maternal toxischer Bereich), zeigten Knochenanomalien im Bereich der Wirbelsäule und Rippen. Der mütterliche Plasmaspiegel war dabei 2- bis 3-mal so hoch wie die therapeutische Konzentration beim Menschen. Bei Ratten hatte Citalopram keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit, Trächtigkeit und postnatale Entwicklung, aber es verminderte das Geburtsgewicht der Jungtiere. Citalopram und seine Metaboliten erreichten fetale Konzentrationen, die 10- bis 15-mal höher waren als die Plasmaspiegel der Muttertiere.

Tierstudien haben gezeigt, dass es bei Dosen von Citalopram, die weitaus größer waren als die beim Menschen, zu einer Verminderung der Fruchtbarkeit – und Schwangerschaftsindizes, weniger Einnistungen und abnormalen Spermien kam.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
mikrokristalline Cellulose
kolloidales, wasserfreies Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Blister

Die Packungsgrößen sind 1, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100 und 250
Filmtabletten.

100 x 1 Einzeldosisblister

HDPE-Tablettenbehältnisse mit LDPE-Verschluss mit 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100,
250, 500, 750 und 1 000 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Citalopram +pharma 20 mg Filmtabletten	1-26447
Citalopram +pharma 40 mg Filmtabletten	1-26448

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.05.2006
Datum der Verlängerung der Zulassung: 29.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.